

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Réévaluation des anti-JAK dans la spondyloarthrite axiale non radiographique

RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé à libération prolongée

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 29 novembre 2023

- Spondyloarthrite axiale non radiographique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de RINVOQ (upadacitinib) uniquement dans le « traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et à au moins un anti-TNF».

Avis défavorable au remboursement de RINVOQ (upadacitinib) dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité de ce médicament par rapport aux anti-TNF ;
- et du surrisque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC ;

la place de RINVOQ est à réserver uniquement au traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et à au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en **3^{ème} ligne et plus** de traitement.

En l'absence de comparaison robuste de RINVOQ aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF, mais compte tenu du profil de tolérance des anti-JAK : en 3^{ème} ligne et plus, si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 peuvent être privilégiés. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique (manifestations extra-articulaires...) et les préférences du patient.

	Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables : – les patients âgés de 65 ans et plus ; – les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs actifs ou les anciens fumeurs de longue durée) ; – les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). Lorsque la prescription de RINVOQ (upadacitinib) est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments. La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance). La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (voir le RCP et http://le-crat.fr/ et pour plus de précisions).
Service médical rendu (SMR)	MODERE uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. INSUFFISANT dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. En l'absence de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF, la Commission considère que RINVOQ (upadacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 4 260 patients .
Demande de données	La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique permettant de préciser la place de RINVOQ (upadacitinib) dans la stratégie thérapeutique.
Recommandations particulières	En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour sur leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation	21
3.5 Modification du parcours de soins	21
3.6 Programme d'études	21
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	26

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation de la classe des anti-JAK dans l'ensemble de leurs indications suite à la réévaluation de leur profil bénéfice/risque par le PRAC ayant notamment mis en évidence un risque accru d'événements indésirables importants (MACE, TEV, infections graves, tumeurs malignes et mortalité) et entraîné des mesures de minimisation de risque pour l'ensemble de la classe. Cet avis ne traitera que de l'indication « spondyloarthrite axiale non radiographique » (SpAax-nr). Dans cette indication, seul RINVOQ est concerné.
DCI (code ATC) Présentations concernées	upadacitinib (L04AA44) RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée – plaquettes PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimés (CIP : 34009 301 939 8 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ABBVIE (exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « RINVOQ est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (centralisée) : 16/12/2019 (Polyarthrite rhumatoïde) – Date des rectificatifs et teneur : 27/07/2022 (SpAax-nr) – PGR européen
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. – Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie. Statut particulier – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de Janus kinase (JAK). Les Janus kinases sont des enzymes (4 familles : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2) qui sont impliquées dans la transduction des signaux intracellulaires provenant de récepteurs membranaires pour un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, il est pris en charge :

	• en Allemagne et aux Pays-Bas dans l'indication de l'AMM, • au Royaume-Uni après échec d'anti-TNF – Aux Etats-Unis, il est pris en charge uniquement en cas d'échec d'anti-TNF.
Autres indications de l'AMM	Il est également disponible dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondyloarthrite axiale radiographique (spondylarthrite ankylosante), la dermatite atopique et la rectocolite hémorragique.
Rappel des évaluations précédentes	Dans la spondyloarthrite axiale non radiographique, la CT lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (Avis du 9 novembre 2022).¹ A noter que concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la CT avait recommandé son utilisation en 3^{ème} ligne et plus après échec des anti-TNF et/ou des anti-IL-17.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 4 octobre 2023. • Date d'adoption : 25 octobre 2023. • Date d'audition du laboratoire : 29 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les spondyloarthrites sont réparties en 3 sous-groupes selon la présentation clinique prédominante : axiale, périphérique articulaire ou périphérique enthésitique. La spondyloarthrite axiale (SpAax), comprenant la spondylarthrite ankylosante (SA) ou spondyloarthrite axiale radiographique et la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr), est la principale forme d'arthrite inflammatoire chronique affectant le squelette axial. La distinction entre les deux entités s'effectue sur la présence ou non de dommages structuraux au niveau de l'articulation sacro-iliaque à la radiographie. La SpA ax-nr peut évoluer vers une SA.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La SpAax est une maladie chronique potentiellement grave et handicapante, avec des manifestations rhumatologiques et extra-rhumatologiques impactant les activités physiques, sociales et professionnelles des patients.

Épidémiologie

Selon les données d'une étude, la prévalence des SpA (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans a été estimée à 0,3 %.² Selon les données de l'étude Rudwaleit (2009)³, parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60 % seraient des SpA-nr et 40 % des SA.

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 9 novembre 2022 concernant la spécialité RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - RINVOQ \(upadacitinib hémihydraté\) - Spondyloarthrite axiale non radiographique \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-vaccins/commission-nationale-de-la-transparence/avis/2022-09-09-Avis-commission-nationale-de-la-transparence-RINVOQ-15-mg-comprimé-a-libération-prolongée)

² Saraux, A. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Annals of the Rheumatic Diseases. 2005.

³ Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009.

2.2 Prise en charge actuelle

Une mise à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) a été publiée par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2022.⁴

L'objectif commun de leur prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS avec plusieurs essais si nécessaire. Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales.

Les traitements de fond sont classés en 3 catégories :

- Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD : *conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*) : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine ;
- Les traitements de fond par biothérapie (bDMARD : *biological DMARD*) : anti-TNF, anti-IL17 ;
- Les traitements de fond synthétiques dirigés sur une cible particulière (tsDMARD : *targeted synthetic DMARD*) : anti-JAK.

Les csDMARDs (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée et ils ne sont pas indiqués.

En 2^{ème} ligne, les bDMARDs et tsDMARD doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et/ou à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Les bDMARDs sont au nombre de 6 : 4 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab), 3 anti-IL-17 (ixékizumab, sécukinumab, bimekizumab). Actuellement, l'upadacitinib est le seul tsDMARD ayant une AMM en 2^{ème} ligne dans la SpAax-nr active.

Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul plus important avec cette classe, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de MICI ou d'uvéite réfractaire ou récidivante, on doit privilégier un anticorps monoclonal anti-TNF et en cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier un anti-IL17.

En cas d'inefficacité d'un premier traitement ciblé, il faut éliminer des raisons, autre que la SpAax elle-même (observance, pathologie mécanique, syndrome fibromyalgique, ...) avant d'envisager un 2^{ème} traitement ciblé.

- En cas d'inefficacité primaire à un premier anti-TNF, il semble pertinent de changer de cible et de passer à un anti-IL-17.
- En cas d'échappement secondaire à un premier anti-TNF, il peut être proposé un second anti-TNF ou un anti-IL-17.

⁴ Wendling D et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. Joint Bone Spine. 2022.

Lors de la première évaluation de l'upadacitinib dans la SpAax-nr, la CT avait recommandé son utilisation en 3^{ème} ligne et plus après échec des anti-TNF et/ou des anti-IL-17. La commission avait également précisé que :

- en 2^{ème} ligne de traitement (patients en échec des AINS et naïfs de bDMARD), les anti- TNF doivent être privilégiés compte tenu de l'absence de comparaison directe et du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité,
- en 3^{ème} ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), en cas d'échec d'un anti-TNF et si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 doivent être privilégiés.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation de RINVOQ (upadacitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients adultes atteints de la SpAax-nr active avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé CRP et/ou des signes visibles à l'IRM en cas de réponse inadéquate aux AINS.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-TNFα				
HUMIRA (adalimumab) AbbVie Et ses biosimilaires	Traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS.	20/02/2013 (extension d'indication)	Important	ASMR II dans la stratégie
		22/06/2016 (RI)		Sans objet
CIMZIA (certolizumab pégol) UCB Pharma	Traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	09/07/2014 (extension d'indication)	Important	ASMR V vs HUMIRA (adalimumab)
		22/06/2016 (RI)		Sans objet
ENBREL (étanercept) Pfizer Et ses biosimilaires	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS.	17/06/2015 (extension d'indication)	Important	ASMR V vs HUMIRA (adalimumab) et CIMZIA (certolizumab pégol)
		26/06/2019 (RI)		Sans objet
SIMPONI (golimumab) MSD France	Traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou de signes visibles à l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	22/06/2016 (extension d'indication)	Important	ASMR V vs autres anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept)

Anti-IL-17

COSENTYX (sécukinumab) Novartis Pharma	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	16/09/2020 (extension d'indication)	Modéré	ASMR V vs anti-TNF
TALTZ (ixekizumab) Lilly France	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	16/09/2020 (ins-cription)	Modéré	ASMR V vs anti-TNF

BIMZELX (bimékizumab) dispose d'une AMM « dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active, associée à des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux de protéine C réactive (CRP) élevé et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) » mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis.

➔ Traitements non-médicamenteux

Des thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie peuvent être considérées dans les formes sévères.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans la SpAax-nr, en cas de maladie active malgré un traitement par AINS, le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les anti-TNF, les anti-IL-17 et l'upadacitinib (anti-JAK). Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Efficacité

L'examen initial de RINVOQ (upadacitinib) dans la SpAax-nr (avis CT du 9 novembre 2022¹) avait principalement reposé sur l'étude 2 de SELECT-AXIS 2 (NCT04169373) de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle multicentrique, réalisée chez 314 patients atteints de spondyloarthrite axiale active non radiographique (SpAax-nr), naïfs traitement de fond biologique (bDMARD) ou ayant montré une réponse insuffisante (ou intolérants) à un traitement de fond biologique (bDMARD) et ayant montré une réponse insuffisante (ou intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins 2 AINS. Les principaux résultats (à la semaine 14) de cette étude déjà examinés dans l'avis du 9 novembre 2022 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données d'efficacité à l'appui de cette réévaluation reposent uniquement sur les résultats à la semaine 52 de l'étude Etude 2 de SELECT-AXIS 2.

Tolérance

Les données de tolérance reposent sur le rapport du PRAC, les RCP, PSUR et PGR des produits.

Les autres données de tolérance ayant été préalablement analysées par l'EMA, elles ne seront pas redécrites dans cet avis.

Données d'utilisation

Concernant les données d'utilisation, seront présentés dans cette avis les données de ventes sur l'année 2022 issues du GERS.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des principaux résultats précédemment examinés par la Commission (avis du 09/11/2022¹)

➔ Etude 2 de SELECT-AXIS 2 – Analyse principale semaine 14

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib chez 314 patients atteints de spondyloarthrite axiale active non radiographique (SpAax-nr), naïfs ou en réponse inadéquate ou ayant eu une intolérance à un traitement par bDMARD et ayant eu une réponse inadéquate à au moins 2 AINS.

L'étude est composée de trois périodes : une période en double aveugle de 52 semaines où deux groupes de patients ont reçu l'upadacitinib ou le placebo, suivie d'une période d'extension en ouvert de 52 semaines supplémentaires où tous les patients reçoivent de l'upadacitinib et enfin d'une période de rémission sans traitement de 48 semaines uniquement pour les patients en rémission après la phase d'extension (à la semaine 104).

Les patients étaient âgés en moyenne de 42,1 ans, il s'agissait majoritairement de femmes (58,5 %), porteurs de l'antigène HLA-B27 pour 59,2 % d'entre eux et avec une maladie diagnostiquée depuis

4,4 ans en moyenne ($\pm 5,68$ ans). Concernant les signes objectifs d'inflammation, 58,5 % des patients avaient une CRP > 5 mg/L et 43,5 % avaient des signes d'inflammation visibles à l'IRM. Des traitements concomitants à dose stable par AINS, antalgiques, corticoïdes, traitements de fond non biologiques (sulfasalazine et/ou méthotrexate ou autre), ont été autorisés sous certaines conditions. Environ un tiers des patients (32,9 %) avaient précédemment été traités par un bDMARD. A la semaine 14, l'upadacitinib a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs ASAS 40⁵ (critère de jugement principal) : 44,9 % *versus* 22,5 %, soit une différence de 22,2 % (IC_{95%} [12,1 ; 32,3], $p < 0,0001$). A noter que ce résultat est inférieur à l'hypothèse d'évaluation prédéfinie (au moins 25%) pour le calcul de l'échantillon nécessaire.

A la semaine 14, l'upadacitinib a également été supérieur au placebo sur les 12 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, comprenant :

- les pourcentages de répondeurs BASDAI 50⁶, ASDAS(CRP)⁷ < 1,3, ASDAS(CRP) < 2,1, ASAS-PR⁸, ASAS 20⁹,
- les variations des scores ASDAS(CRP), SPARCC-IRM (sacro-iliaques)¹⁰, BASFI¹¹ par rapport à l'inclusion.

Néanmoins aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le 13^e critère de jugement secondaire hiérarchisé (différence du score BASMI¹² par rapport à l'inclusion) entre les 2 groupes.

⁵ ASAS 40 (Assessment in Spondyloarthritis International Society) : La réponse ASAS40 est définie comme une amélioration ≥ 40 % et ≥ 2 unités (en valeur absolue cotée de 0 à 10) sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation ≥ 20 % et ≥ 1 unité (sur 10) sur le 4^{ème} domaine restant. Les domaines principaux concernés par les critères ASAS sont les suivants :

- Activité de la maladie, évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 (= non active) à 10 (= très active)), - douleur rachidienne, évaluée par le patient, soit par le score de douleur totale, soit par le score de douleur nocturne (EVA de 0 (= pas de douleur) à 10 (= douleur la plus sévère)),
- État fonctionnel du patient, représenté par la moyenne des scores des 10 questions du questionnaire BASFI concernant la capacité à effectuer des tâches spécifiques (EVA de 0 (= facile) à 10 (= impossible)),
- L'inflammation, correspondant à la durée moyenne et à la sévérité de la raideur matinale, représentée par la moyenne des scores des 2 dernières questions du questionnaire BASDAI (EVA de 0 à 10 avec, 0 = pas de raideur matinale, 5 = 1h de raideur matinale et 10 = au moins 2h de raideur matinale). (Sieper et al. 2009)

⁶ BASDAI 50 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) : Indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 cm. La différence minimale cliniquement pertinente est de 10 mm ou 1 cm.

⁷ ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) : Score composite évaluant l'activité de l'SpAax sur la douleur rachidienne (question 2 du BASDAI cotée de 0 à 10), l'évaluation globale de la maladie par le patient (question 1 du ASAS cotée de 0 à 10), la douleur/gonflement des articulations périphériques (question 3 du BASDAI cotée de 0 à 10), la durée des raideurs matinales (question 6 du BASDAI cotée de 0 à 10) et la CRP (mg/L). Seuils d'activité définis : Score < 1,3 : maladie inactive (rémission), $\geq 1,3$: maladie à faible activité, $\geq 2,1$: maladie active, $\geq 3,5$: maladie très active. Changement cliniquement pertinent : variation $\geq 1,1$ unités du score ASDAS. Changement majeur : variation $\geq 2,0$ unités. Poussée si score $\geq 2,1$ lors de 2 visites consécutives ou $\geq 3,5$ lors d'une visite.

⁸ ASAS-PR : Défini par un score absolu ≤ 2 unités dans chacun des 4 domaines de l'ASAS 40

⁹ ASAS 20 : La réponse ASAS 20 est définie comme une amélioration ≥ 20 % et ≥ 1 unités (en valeur absolue cotée de 0 à 10) sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation sur le 4^{ème} domaine restant (où la détérioration est définie comme une aggravation de ≥ 20 % et une aggravation nette de ≥ 1 unité [sur une échelle de 0 à 10]).

¹⁰ SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) - IRM sacro-iliaques : Echelles d'interprétation de l'IRM permettant de classer l'inflammation et ses séquelles dans la SpAax. Plus les scores sont élevés, plus l'inflammation est importante. Pour le rachis : score sur la présence et l'importance de l'œdème dans chacune des 23 unités disco-vertébrales (DVU) de la colonne vertébrale. L'atteinte de chaque DVU est cotée de 0 à 6 avec un score total maximum de 108.

¹¹ BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) : Score d'auto-évaluation évaluant le handicap dans la vie quotidienne. Il comporte 10 questions sur différentes actions quotidiennes. La réponse du patient à chaque question va de 0 (sans aucune difficulté) à 10 (impossible). Le score total est la moyenne des réponses aux questions. Le BASFI varie de 0 à 100. La variation minimale cliniquement pertinente est de 1 unité. (Calin et al. 1994)

¹² BASMIlin (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index linéaire) évalue la mobilité rachidienne et la fonctionnalité selon cinq critères cliniques : rotation cervicale, distance tragus-mur, flexion latérale du rachis, test de Schober modifié (flexion lombaire), distance intermalléolaire. Il varie de 0-10, plus le score est élevé plus le patient a une limitation de ses mouvements à cause de sa spondylarthrite axiale.

En conséquence, conformément au protocole, il ne pouvait être procédé à l'analyse des autres critères de jugement secondaires hiérarchisés, les résultats sur ces critères (variation du score MASES¹³ à la semaine 14 par rapport à l'inclusion et taux de réponders ASAS40 à la semaine 52) sont exploratoires uniquement.

La qualité de vie faisait partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés. La supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo a été démontrée sur les scores douleurs rachidiennes globales et nocturnes (auto-questionnaires EVA 0-10) et sur les scores ASAS-HI¹⁴ et ASQoL¹⁵ sans toutefois d'hypothèses et d'objectifs prédéfinis au protocole sur les différences minimales cliniquement pertinentes attendues.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude 2 de SELECT-AXIS 2 (M19-944) : résultats à la semaine 52

A titre exploratoire, les résultats à la semaine 52 portant sur 129 patients ont suggéré un maintien de l'efficacité sur le critère de jugement principal ASAS40 et les autres critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'analyse principale.

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance précédemment examinées par la Commission ne seront pas détaillées dans cet avis. Seules les nouvelles données de tolérance identifiées et fournies à l'appui de cette réévaluation seront présentées.

3.3.1 Réévaluation par le PRAC de la classe des anti-JAK¹⁶

Le PRAC a débuté en janvier 2022 une réévaluation du rapport bénéfice/risque de cinq inhibiteurs de JAK disposant d'une AMM dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques (abrocitinib/CIBINQO, filgotinib/JYSELECA, upadacitinib/RINVOQ, tofacitinib/XELJANZ et baricitinib/OLUMIANT) suite aux résultats de deux études évaluant la sécurité du tofacitinib (XELJANZ) et du baricitinib (OLUMIANT), notamment le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette réévaluation a abouti à une décision de la Commission européenne le 10 mars 2023.

¹³ MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) : score évaluant la présence ou l'absence d'enthésite sur 13 sites différents. Il varie de 0 à 13.

¹⁴ ASAS-HI (Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index) : questionnaire d'auto-évaluation de la santé, du fonctionnement, du handicap des patients atteints de SA à travers 17 items à réponse binaire (1 = je suis d'accord, 0 = je ne suis pas d'accord). Le score ASAS-HI est l'addition de chaque item avec 0 = meilleur état global et 17 = mauvaise santé. Seuils cliniquement pertinents de l'état de santé : bon ≤ 5 < modéré < 12 ≤ médiocre. (Kiltz et al. 2018).

¹⁵ ASQoL (Axial spondylarthritis Quality of Life score) : Auto-questionnaire de mesure de la qualité de vie des spondylarthrites basé sur 18 items dichotomiques (oui/non) liés à l'impact de la douleur sur son sommeil, son humeur, sa motivation, ses activités quotidiennes, son indépendance, ses relations et sa vie sociale. Chaque item est noté : oui (1) ou non (0). L'ASQoL est calculé par la somme des 18 items et varie de 0 (bonne qualité de vie) à 18 (très mauvaise qualité de vie) (Doward et al. 2003)

¹⁶ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report. Procedure Art 20 of Regulation No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Xeljanz (tofacitinib) ; Cibinqo (abrocitinib) ; Olumiant (baricitinib) ; Rinvoq (upadacitinib) ; Jyseleca (filgotinib). EMA/586384/2022. 12 January 2023.

3.3.1.1 Contexte

En janvier 2022, conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé l'avis du PRAC de l'EMA sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'AMM de 5 spécialités de la classe des anti-JAK, autorisées dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques :

- XELJANZ (tofacitinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la rectocolite hémorragique et l'arthrite juvénile idiopathique,
- OLUMIANT (baricitinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, la pelade (alopecia areata) et la dermatite atopique,
- CIBINQO (abrocitinib) : indiqué dans la dermatite atopique,
- JYSELECA (filgotinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique,
- RINVOQ (upadacitinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la spondyloarthrite axiale non radiographique, la rectocolite hémorragique et la dermatite atopique.

Cette demande a fait suite aux résultats de l'étude ORAL surveillance A3921133, une étude randomisée de phase IIIb/IV dont l'objectif était d'évaluer la tolérance du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg deux fois par jour) par rapport aux anti-TNF. Cette étude post-AMM était un engagement du laboratoire et visait à évaluer le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients âgés de 50 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire et atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée ou sévère. Les résultats intermédiaires de cette étude ont été évalués en 2019 et une analyse préliminaire des résultats finaux a été incluse dans une procédure de signalement (EPITT) qui s'est achevée en juin 2021. Le PRAC a conclu que le tofacitinib (XELJANZ) était associé à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) et qu'il existait un risque potentiel d'augmentation de la mortalité. Ce risque repose en partie sur un taux de mortalité plus élevé dû à des infections graves, notamment chez les patients âgés de 65 ans et plus. De plus, l'incidence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et le risque de tumeur maligne étaient plus élevés avec le tofacitinib qu'avec les anti-TNF. Le RCP du tofacitinib, mais pas celui des autres anti-JAK a ainsi été mis à jour en conséquence.

Les résultats finaux de l'étude de ORAL Surveillance ont confirmé les résultats observés dans l'analyse préliminaire.

3.3.1.2 Résumé de l'étude ORAL Surveillance A3921133

Objectif et méthodologie

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est une **étude de tolérance de phase IIIb/IV (N = 4 362) comparant le tofacitinib à deux doses, 5 mg (posologie de l'AMM) et 10 mg (posologie hors AMM), deux fois par jour aux anti-TNFα**. L'étude avait pour objectif d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire¹⁷. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission dans l'étude ; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

¹⁷ Les facteurs de risques cardiovasculaires étaient définies comme : tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, HDL<40mg/dl, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant antécédents de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angor instable, syndrome coronarien aigu, et présence de maladie extra-articulaire associée à une PR, par ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires.

Les patients ont été randomisés en ouvert pour recevoir selon un rapport 1/1/1 soit le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit un inhibiteur du TNF (l'étanercept 50 mg une fois par semaine ou l'adalimumab 40 mg une semaine sur deux).

Les co-critères d'évaluation principaux étaient les suivants : tumeurs malignes avérées (sauf CCNM) et événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) avérés ; l'incidence cumulée et l'évaluation statistique des critères d'évaluation ont été soumises à l'insu.

L'étude dont la puissance était événement-dépendante nécessitait le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. En raison d'un signal d'événements thromboemboliques veineux (TEV) dose-dépendants, le traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu et les patients de ce groupe ont alors reçu 5 mg deux fois par jour.

Pour la majorité (plus de 90 %) des patients sous tofacitinib qui étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs, la durée de tabagisme était supérieure à 10 ans, avec une médiane respectivement de 35,0 et 39,0 années de tabagisme.

Principaux résultats (cf. RCP)

L'étude n'a pas répondu au critère de non-infériorité pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib avec l'inhibiteur du TNF, la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le HR étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,8 pour les MACE avérés et les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM). Les résultats concernant notamment les MACE et les tumeurs malignes avérés sont présentés ci-dessous :

- MACE et maladie thromboembolique veineuse (MTEV) - **plus d'infarctus du myocarde non fatals (IDM) et d'événements de MTEV sous tofacitinib** :
 - une **incidence accrue et dose-dépendante de MTEV** a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF. **La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné des décès.** Les taux d'incidence (IC à 95 %) des EP pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF ont été respectivement de 0,17 (0,08-0,33), de 0,50 (0,32-0,74) et de 0,06 (0,01-0,17) événements pour 100 patients-année. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) d'EP pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été respectivement de 2,93 (0,79-10,83) et de 8,26 (2,49-27,43). Chez les patients traités par tofacitinib chez lesquels une EP a été observée, la majorité (97 %) présentait des facteurs de risque de MTEV.
 - les taux d'incidence (IC à 95 %) des **infarctus du myocarde non fatals** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF ont été respectivement de 0,37 (0,22-0,57), de 0,33 (0,19-0,53) et de 0,16 (0,07-0,31) événements pour 100 patients-année. Quelques infarctus du myocarde fatals ont été rapportés avec des taux similaires chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF. L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.
 - les facteurs prédictifs pour le développement d'un IDM (mortal ou non mortal) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante. Ce sont : âge ≥ 65 ans, homme, tabagisme actif ou ancien, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (dont infarctus du myocarde, coronaropathie, angor stable ou procédures coronariennes).

Tableau 2 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les MACE, les infarctus du myocarde et les maladies thromboemboliques veineuses

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour ^a	Tous les tofacitinib ^b	Inhibiteur du TNF (TNFi)
MACE^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,91 (0,67 ; 1,21)	1,05 (0,78 ; 1,38)	0,98 (0,79 ; 1,19)	0,73 (0,52 ; 1,01)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,24 (0,81 ; 1,91)	1,43 (0,94 ; 2,18)	1,33 (0,91 ; 1,94)	
IM fatal^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,00 (0,00 ; 0,07)	0,06 (0,01 ; 0,18)	0,03 (0,01 ; 0,09)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	0,00 (0,00 ; Inf)	1,03 (0,21 ; 5,11)	0,50 (0,10 ; 2,49)	
IM non fatal^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,37 (0,22 ; 0,57)	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,35 (0,24 ; 0,48)	0,16 (0,07 ; 0,31)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,32 (1,02 ; 5,30)	2,08 (0,89 ; 4,86)	2,20 (1,02 ; 4,75)	
MTEV^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,70 (0,49 ; 0,99)	0,51 (0,38 ; 0,67)	0,20 (0,10 ; 0,37)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,66 (0,76 ; 3,63)	3,52 (1,74 ; 7,12)	2,56 (1,30 ; 5,05)	
EP^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,17 (0,08 ; 0,33)	0,50 (0,32 ; 0,74)	0,33 (0,23 ; 0,46)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,93 (0,79 ; 10,83)	8,26 (2,49 ; 27,43)	5,53 (1,70 ; 18,02)	
TVP^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,21 (0,11 ; 0,38)	0,31 (0,17 ; 0,51)	0,26 (0,17 ; 0,38)	0,14 (0,06 ; 0,29)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,54 (0,60 ; 3,97)	2,21 (0,90 ; 5,43)	1,87 (0,81 ; 4,30)	

a Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données provenant de patients qui sont passés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.

b Association de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

c Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 60 jours suivant son arrêt.

d Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

Abréviations : MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IM = infarctus du myocarde, MTEV = maladie thromboembolique veineuse, EP = embolie pulmonaire, TVP = thrombose veineuse profonde, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, Inf = infini

– **Tumeurs malignes : plus de cancers du poumon, de lymphomes et de CCNM sous tofacitinib:**

- les taux d'incidence (IC à 95 %) des **cancers du poumon** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF ont été respectivement de 0,23 (0,12-0,40), de 0,32 (0,18-0,51) et de 0,13 (0,05-0,26) événements pour 100 patients-années. L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.
- les taux d'incidence (IC à 95 %) des **lymphomes** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de

0,07 (0,02-0,18), de 0,11 (0,04-0,24) et de 0,02 (0,00-0,10) événements pour 100 patients-années.

- les facteurs prédictifs pour le développement de tumeurs malignes (sauf CCNM) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge $\geq$ 65 ans et tabagisme actif ou ancien.

Tableau 3 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les tumeurs malignes^a

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour ^b	Tous les tofacitinib ^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
Tumeurs malignes (sauf CCNM)				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	1,13 (0,87 ; 1,45)	1,13 (0,86 ; 1,45)	1,13 (0,94 ; 1,35)	0,77 (0,55 ; 1,04)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,47 (1,00 ; 2,18)	1,48 (1,00 ; 2,19)	1,48 (1,04 ; 2,09)	
Cancer du poumon				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,23 (0,12 ; 0,40)	0,32 (0,18 ; 0,51)	0,28 (0,19 ; 0,39)	0,13 (0,05 ; 0,26)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,84 (0,74 ; 4,62)	2,50 (1,04 ; 6,02)	2,17 (0,95 ; 4,93)	
Lymphome				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,07 (0,02 ; 0,18)	0,11 (0,04 ; 0,24)	0,09 (0,04 ; 0,17)	0,02 (0,00 ; 0,10)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	3,99 (0,45 ; 35,70)	6,24 (0,75 ; 51,86)	5,09 (0,65 ; 39,78)	
CCNM				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,61 (0,41 ; 0,86)	0,69 (0,47 ; 0,96)	0,64 (0,50 ; 0,82)	0,32 (0,18 ; 0,52)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,90 (1,04 ; 3,47)	2,16 (1,19 ; 3,92)	2,02 (1,17 ; 3,50)	

a Pour les tumeurs malignes sauf CCNM, cancer du poumon et lymphome, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'étude. Pour le CCNM, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

b Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données de patients passés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.

c Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abréviations : CCNM = cancer cutané non mélanomateux, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années

- **Surmortalité sous tofacitinib** : une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Elle est principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes.
- **Des infections graves plus fréquentes sous tofacitinib** :
 - une **augmentation dose-dépendante des infections graves** a été observée avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 2,86 (2,41 ; 3,37), de 3,64 (3,11 ; 4,23) et de 2,44 (2,02 ; 2,92) événements pour 100 patients-années. Par rapport aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) d'infections graves était pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement de 1,17 (0,92 ; 1,50) et de 1,48 (1,17 ; 1,87).

- une **augmentation des infections graves a été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport aux inhibiteurs du TNF et au tofacitinib 5 mg deux fois par jour**. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans ont été pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF, respectivement de 4,03 (3,02, 5,27), de 5,85 (4,64, 7,30) et de 3,73 (2,81, 4,85) infections graves pour 100 patients-années. Chez les patients âgés de ≥ 65 ans, le hazard ratio (HR) infections graves par rapport aux inhibiteurs du TNF du tofacitinib 5 mg deux fois par jour et du tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été respectivement de 1,08 (0,74 ; 1,58) et de 1,55 (1,10 ; 2,19).
- Autres données d'intérêt dans cette étude :
 - une **augmentation des cas de zonas a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF**. Les taux d'incidence (IC à 95 %) du zona pour les traitements par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 3,75 (3,22 ; 4,34), 3,94 (3,38 ; 4,57) et 1,18 (0,90 ; 1,52) zonas pour 100 patients-années.
 - des **baisses confirmées de la NAL** (nombre absolu de lymphocytes) **en dessous de 500 cellules/mm³** ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves.
 - des **élévations des ALAT** supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 6,01 %, 6,54 % et 3,77 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF. Des élévations des ASAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 3,21 %, 4,57 % et 2,38 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF.
 - des **modifications des paramètres lipidiques** entre le début de l'étude et 24 mois après ont été rapportées :
 - Le **LDL-cholestérol** moyen a augmenté au mois 12 respectivement de 13,80 %, 17,04 % et 5,50 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par un inhibiteur du TNF. Au mois 24, l'augmentation était respectivement de 12,71 %, 18,14 % et 3,64 %.
 - Le **HDL-cholestérol** moyen a augmenté au mois 12 respectivement de 11,71 %, 13,63 % et 2,82 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par inhibiteur du TNF. Au mois 24, l'augmentation était respectivement de 11,58 %, 13,54 % et 1,42 %.

3.3.1.3 Conclusions du PRAC & modification des AMM

Le tofacitinib est associé à un risque accru d'événements thromboemboliques veineux (MTEV), tant de thrombose veineuse profonde que d'embolie pulmonaire, surtout chez les patients ayant des facteurs de risque. Le risque d'MTEV augmente avec les doses du traitement.

Bien que les données sur les patients atteints de recto-colite hémorragique et de rhumatisme psoriasique soient limitées, les résultats de l'étude A3921133 conduites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont pertinents pour les autres indications.

Il existe un risque potentiel d'augmentation de la mortalité. Cela s'explique en partie par un taux de mortalité plus élevé imputable aux infections graves survenues au cours du traitement par tofacitinib.

Cela est particulièrement évident chez les patients âgés de 65 ans et plus et, à ce titre, le tofacitinib ne devrait être envisagé chez ces patients que s'il n'existe aucun autre traitement approprié.

Effets classe des anti-JAK

- Aucune étude contrôlée randomisée n'a été réalisée avec les autres inhibiteurs de JAK pour évaluer spécifiquement ces risques. Cependant, les résultats préliminaires d'une étude observationnelle I4V-MC-B023 (B023) ont rapporté une augmentation du taux d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs et d'ETEV avec le baricitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF α chez les patients atteints de PR.
- Sur la base des données mécanistiques disponibles, du profil de sécurité connu des anti-JAK, le PRAC a considéré que les principaux événements de sécurité observés pendant le traitement par tofacitinib dans l'étude ORAL Surveillance étaient des effets généraux propres à la classe des inhibiteurs de JAK (filgotinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib et abrocitinib). Ce point de vue a également été soutenu par le groupe d'experts ad hoc. La population de l'étude ORAL Surveillance est considérée comme suffisamment similaire aux populations couvertes par les indications dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le rhumatisme psoriasique (RP) chez l'adulte, afin de permettre l'extrapolation des données. Les populations cibles des autres maladies rhumatismales et de la RCH sont considérées comme suffisamment similaires, en ce qui concerne les caractéristiques importantes de la maladie et les facteurs de risque de référence, pour que les données de l'étude ORAL Surveillance soient pertinentes.
- Pour la population atteinte de dermatite atopique (DA), la prévalence des facteurs de risque (y compris l'âge et les comorbidités) est différente de celle d'une population atteinte de PR, ce qui s'explique principalement par un âge moins avancé et des différences spécifiques à la maladie. En ce qui concerne le traitement de l'alopecie areata (AA) sévère, le PRAC a considéré que ce groupe de patients présente généralement moins de facteurs de risque pour les principaux résultats graves en matière de sécurité que les patients par exemple atteints de PR, étant donné qu'ils ne sont pas associés au moins à la maladie sous-jacente. Néanmoins, comme l'a également souligné le groupe d'experts ad hoc, si un patient a des facteurs de risque dans l'une des indications autorisées, il serait également exposé aux risques liés aux résultats en matière de sécurité qui font l'objet de cet examen. Les inhibiteurs de JAK sont utilisés pour des indications nécessitant un traitement chronique, exposant potentiellement les patients sans facteurs de risque pendant des périodes prolongées. Ainsi, même une légère augmentation du risque absolu d'événements indésirables graves peut être cliniquement pertinente.
- Etant donné que les événements de sécurité sont considérés comme des effets propres à la classe et que les facteurs de risque pour ces événements peuvent apparaître dans les populations traitées par n'importe lequel des inhibiteurs de JAK, le PRAC a conclu que ces préoccupations importantes en matière de sécurité sont pertinentes pour toutes les indications approuvées, y compris pour les populations atteintes de dermatite atopique et d'alopecie areata.

Modifications des AMM des anti-JAK réévalués

Le PRAC a proposé de maintenir les indications d'AMM initiales et de mettre en place des mesures de minimisation de risque communes à tous les inhibiteurs de JAK.

Le PRAC a conclu **qu'ils ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :**

- **patients âgés de 65 ans et plus ;**

- patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

A noter que plusieurs pays membres du CHMP, dont la France, étaient en faveur de mesures d'utilisation plus restrictive¹⁸. « Ils considèrent qu'une restriction des indications est nécessaire pour maintenir leur balance bénéfice/risque positive, en tenant compte de la disponibilité d'alternatives autorisées, sur la base des motifs suivants :

- **ORAL Surveillance est une étude randomisée de phase IIIb/IV spécifiquement conçue pour évaluer la tolérance du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg deux fois par jour) par rapport aux anti-TNF et représente, sur le plan méthodologique, la base de conclusion la plus solide possible. Les résultats de cette étude ont montré une incidence plus élevée de MACE, de tumeurs malignes, de MTEV, d'infections graves et, surtout, de la mortalité chez les patients âgés de ≥ 50 ans atteints de PR modérée à sévère et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire traité par tofacitinib par rapport aux anti-TNF.**
- Les résultats préliminaires de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 (B023), incluant les données issues de plusieurs bases de soins de santé chez les patients atteints de PR, ont montré une augmentation du taux de MACE et de MTEV avec le baricitinib par rapport aux anti-TNF.
- Les préoccupations de tolérance à l'étude sont des effets indésirables de classe identifiés pour les anti-JAK et sont donc attendus chez les patients avec et sans facteurs de risque.
- Chez les patients sans facteurs de risque, le risque absolu de conséquences graves en matière de tolérance devrait être faible mais n'est pas négligeable. Chez les patients sans facteurs de risque (par exemple enfants, adolescents), les conséquences graves en matière de tolérance des anti-JAK à l'étude sont très préoccupantes, notamment au vu du traitement à long terme attendu.
- Une restriction d'indication est nécessaire pour garantir un rapport bénéfice/risque positif également chez les patients sans facteurs de risque, compte tenu des effets indésirables potentiellement mortels en cours d'évaluation, en plus des mesures de minimisation des risques pour les patients présentant des facteurs de risque.
- La restriction des indications est considérée comme la mesure la plus efficace pour influencer le comportement factuel en matière de prescription.
- Il peut y avoir des conséquences imprévues à long terme à implémenter un avertissement uniquement aux patients présentant des facteurs de risque sans restriction d'indications. L'utilisation des inhibiteurs de JAK peut être orientée vers des indications dans lesquelles les patients présentent moins de facteurs de risque de MACE et de tumeur maligne, mais chez qui des doses plus élevées peuvent être utilisées. Ces populations comprennent les enfants et les adolescents et cela est préoccupant, notamment en raison du risque de malignité associé à ce traitement (y compris le lymphome) dans ces populations.

Sur la base de l'ensemble des preuves présentées, nous sommes de l'avis suivant : afin d'assurer un rapport B/R positif pour les produits concernés, outre la mise en garde pour les patients âgés de 65

¹⁸ Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Divergent statement. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Xeljanz (tofacitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004214/0048. Cibinqo (abrocitinib) EMEA/H-A20/1517/C/005452/0003. Olumiant (baricitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004085/0032. Rinvoq (upadacitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004760/0017. Jyseleca (filgotinib) EMEA/H-A20/1517/C/005113/0014.

ans ou plus et les patients présentant des facteurs de risque de MACE et de malignité, les indications doivent être limitées aux patients qui ont répondu de manière inadéquate ou sont intolérants :

- aux anti-TNF ou pour lesquels les anti-TNF sont inappropriés (indications polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, arthrite juvénile idiopathique)
- à au moins un traitement systémique antérieur ou pour lesquels les traitements systémiques alternatifs sont inappropriés (indication dermatite atopique)
- aux options de traitement alternatives ou pour qui les options de traitement alternatives sont inappropriées (indication pelade).

3.3.2 Données issues du RCP (cf. RCP pour plus de précision)

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo pour la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients dans au moins une des indications avec le taux le plus élevé parmi les indications présentées) avec l'upadacitinib 15 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (19,5 %), l'augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (8,6 %), l'augmentation de l'alanine transaminase (4,3 %), les bronchites (3,9 %), les nausées (3,5 %), la neutropénie (2,8 %), la toux (2,2 %), l'augmentation de l'aspartate transaminase (2,2 %) et l'hypercholestérolémie (2,2 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections graves.

Le profil de tolérance de l'upadacitinib lors d'un traitement à long terme a été généralement similaire au profil de tolérance de la phase contrôlée par placebo dans l'ensemble des indications.

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de RINVOQ (upadacitinib) (version 13.3, février 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose – Zona – Cancer cutané non-mélanome – Perforation gastro-intestinale
Risques importants potentiels	– Tumeur maligne (hors cancers cutanés non-mélanome) – Événement indésirable cardiovasculaire majeur (MACE) – Événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) – Lésion hépatique d'origine médicamenteuse – Malformation fœtale après une exposition in utero – Fractures
Informations manquantes	– Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus – Utilisation chez les patients présentant une infection chronique par l'hépatite B ou C non traitée – Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée – Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale sévère – Tolérance à long terme – Tolérance à long terme chez les adolescents présentant une dermatite atopique

3.3.4 Données issues des PSURS

Selon le dernier PSUR déposé couvrant la période du 16 août 2022 au 15 février 2023, depuis sa commercialisation (débutée en 2019), l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 janvier 2023

à RINVOQ (upadacitinib) était d'environ 310 000 patients-année dont 90 916 patients-année pendant la période couverte par ce dernier PSUR.

Concernant les données cumulatives des événements indésirables post-commercialisation, 21 098 EI (11 813 cas) ont été rapportés depuis sa mise sur le marché.

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Etudes observationnelles

Néant.

3.4.2 Données de prescription et/ou de vente

Données de ventes RINVOQ – source GERS

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de RINVOQ sont détaillées dans le tableau ci-dessous. A noter que la grande majorité des ventes de RINVOQ ont été effectuées en officine de ville (98,5%). Le nombre moyen de boîtes de RINVOQ délivrées chaque mois en France est de 4 619 boîtes en moyenne tous dosages et indications confondus.

Tableau 4 : Données GERS RINVOQ au cumul mobile 12 mois à fin décembre 2022 (nombre de boîtes)

	GERS Ville	GERS hôpital	Total
RINVOQ 15 mg	54 455	193	54 648
RINVOQ 30 mg	141	643	784
Total	54 596	836	55 432

3.5 Modification du parcours de soins

En raison de son profil de tolérance, RINVOQ nécessite une surveillance particulière pouvant avoir un impact sur le parcours de soins. Les risques (infections graves, modification des paramètres biologiques, tumeurs malignes, événements cardiovasculaires...) ainsi que les mesures de surveillance associées sont décrits en détail dans le RCP.

A noter que comme spécifié dans le précédent avis, RINVOQ est le premier traitement dans cette pathologie à être administré par voie orale.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude 2 SELECT-AXIS 2	Étude de phase 3 évaluant la tolérance et l'efficacité d'upadacitinib chez des patients adultes atteints de spondylarthrite axiale non radiographique.	Trimestre 2, 2025

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études cliniques interventionnelles ou en vie réelle sont en cours dans la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la dermatite atopique, le vitiligo, l'artérite à cellules géantes et l'artérite de Takayasu.

4. Discussion

La présente réévaluation de RINVOQ (upadacitinib) avait été motivée par la Commission à la suite d'une réévaluation du PRAC de la classe de médicaments des anti JAK et de mesures de minimisation du risque mises en place.

Efficacité

Pour rappel (Cf. avis du 09/11/2022), l'upadacitinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (Etude 2 de SELECT-AXIS 2) menée chez 314 patients atteints de spondyloarthrite axiale active non radiographique (SpAax-nr), ayant eu une réponse inadéquate à au moins 2 AINS et naïfs (67% = 2^{ème} ligne) ou ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement par bDMARD (33 % = 3^{ème} ligne) :

- Sur le pourcentage de patients répondeurs ASAS 40, critère de jugement principal cliniquement pertinent avec une taille d'effet modeste ;
- Sur la majorité des critères de jugement secondaires hiérarchisés, évaluant l'activité de la maladie et les aspects cliniques et fonctionnels ;
- sur plusieurs critères évalués par le patient : douleur rachidienne globale, la douleur rachidienne nocturne et 2 auto-questionnaires de qualité de vie spécifiques de la SpAax (ASQoL et ASAS-HI).

Dans le cadre de cette réévaluation, les résultats de la fin de la période en double aveugle à 52 semaines de l'étude 2 de SELECT-AXIS 2 portant sur 129 patients ont suggéré un maintien de l'efficacité sur le critère de jugement principal ASAS40 et les autres critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'analyse principale.

Cependant la portée de ces résultats d'efficacité reste limitée par les points suivants :

- l'absence de données comparatives robustes versus des comparateurs cliniquement pertinents alors qu'une comparaison directe était réalisable pour les anti-TNF ;
- le faible nombre de patients ayant préalablement reçu des anti-TNF (33 %) et l'absence d'analyse robuste spécifique dans ce sous-groupe, ne permettant pas d'apprécier l'efficacité de l'upadacitinib dans cette population limitant l'extrapolation des résultats à la pratique clinique ;
- l'absence de supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo sur la mobilité rachidienne (score BASMIlin).

Tolérance

Depuis les premières évaluations de ces anti-JAK, le recul sur la tolérance de cette classe de médicament est bien plus important. Une réévaluation du rapport bénéfice/risque par le PRAC a eu lieu, notamment compte tenu des résultats de l'étude randomisée, ouverte, de phase IIb/IV ORAL SURVEILLANCE comparant le tofacitinib à un anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant certains facteurs de risque. Après examen de cette étude ainsi que l'ensemble des données disponibles sur les autres anti-JAK, le PRAC a conclu que le tofacitinib augmente les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de cancers, notamment de cancers cutanés, de thromboembolie veineuse, d'infections graves et de décès. De plus il a estimé que ces risques graves

s'appliquaient à l'ensemble des inhibiteurs de janus kinases indiqués dans les maladies inflammatoires chroniques.

Suite à cette réévaluation européenne, l'EMA a conclu que, pour réduire le risque d'effets indésirables graves, ces médicaments ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs ou les anciens fumeurs de longue durée) ; les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Les autres données de tolérance déposées dans le cadre de cette réévaluation ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance de ces produits décrit dans le rapport du PRAC et les RCP.

Compte tenu des données d'efficacité disponibles, des données actualisées de tolérance, de l'absence de comparaisons directes d'efficacité entre les RINVOQ (upadacitinib), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire des inhibiteurs de RINVOQ (upadacitinib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique chez l'adulte en comparaison aux alternatives médicamenteuses.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

➔ Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu :

- de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité de cette classe de médicament par rapport aux anti-TNF ;
- et du surrisque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC ;

la place de RINVOQ est à réserver uniquement au traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et à au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en **3^{ème} ligne et plus** de traitement.

En l'absence de comparaison robuste de RINVOQ aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF, mais compte tenu du profil de tolérance des anti-JAK : en 3^{ème} ligne et plus, si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 peuvent être privilégiés. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique (manifestations extra-articulaires...) et les préférences du patient.

De plus, conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tel que fumeurs actifs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Lorsque la prescription de RINVOQ (upadacitinib) est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments.

La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).

La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> et pour plus de précisions).

➔ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

RINVOQ (upadacitinib) n'a pas de place chez les patients naïfs d'anti-TNF.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu (réponse inadéquate ou intolérance à au moins un anti-TNF) sont limités :

- aux autres anti-TNF pouvant être proposés en cas de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF : HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires, CIMZIA (certolizumab pégol), ENBREL (éta-nercept) et ses biosimilaires, SIMPONI (golimumab)
- aux inhibiteurs d'interleukines : COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixékizumab).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La spondyloarthrite axiale non radiographiques est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- ➔ La spécialité RINVOQ (upadacitinib) est un traitement de fond à visée symptomatique.
- ➔ Son rapport efficacité/effets indésirables :
 - reste modeste uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF,
 - est non-établi chez les patients naïfs d'anti-TNF, en raison du surrisque en termes de tolérance par rapport aux anti-TNF identifiés par le PRAC.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est-à-dire après réponse inadéquate ou intolérance à au moins un anti-TNF.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'impact de la spondyloarthrite axiale non radiographique active sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patients, notamment chez les patients en échec aux AINS et de sa prévalence ;
- du besoin médical lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles ;
- de la réponse partielle au besoin identifié, compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie en comparaison aux alternatives médicamenteuses,
 - d'une tolérance comportant des risques importants dans certaines populations à risque et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance,
 - de l'absence de démonstration d'un impact, pour ce médicament administré par voie orale, sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient (notamment en de termes de diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration des médicaments biologiques et du recours aux transports sanitaires) et compte tenu de la nécessité :
 - d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques et lipidiques,
 - de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;

RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RINVOQ (upadacitinib) est :

- modéré uniquement chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de RINVOQ (upadacitinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF :

la Commission considère que RINVOQ (upadacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.

5.5 Population cible

La population cible de RINVOQ (upadacitinib) est définie par les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr) active avec des signes objectifs d'inflammation (à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate aux AINS et à au moins un anti-TNF.

Une approche de la population cible de RINVOQ (upadacitinib) peut être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001¹⁹.

Cette étude a estimé la prévalence des SpA (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3 % (IC95% [0,17 ; 0,46]). En appliquant cette prévalence à la population française de plus de 18 ans au 1^{er} janvier 2023 estimée à 53 684 693 selon l'INSEE, environ 161 054 personnes seraient atteintes de SpA en France.

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19 % (IC95% [0,08 ; 0,35]). En considérant la population française au 1^{er} janvier 2023, environ 102 000 personnes auraient un rhumatisme psoriasique. En faisant l'approximation que toutes les SpA périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des SpA, la population des atteintes de SpAax (SA et SpAax-nr) peut être estimée à 59 053 patients.

D'après l'étude Rudwaleit²⁰, environ 60% de ces patients ayant une SpAax seraient atteints de SpAax-nr. La population de patients atteints de SpAax-nr peut être estimée à 35 431 patients.

Selon les experts, environ 15% des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels dans la SpAax-nr^{24,29}, soit environ 5 315 patients.

Par ailleurs, environ 80% des patients atteints de SpAax-nr active malgré un traitement par AINS auraient des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou une CRP élevée^{24,30}, soit 4 252 patients.

A noter que la proportion de patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF n'est pas connue, ainsi il est impossible d'estimer la population cible exacte de RINVOQ dans cette indication.

La population cible est estimée au maximum à 4 260 patients.

5.6 Demande de données

La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique permettant de préciser la place de RINVOQ (upadacitinib) dans la stratégie thérapeutique.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁹ Saraux, A. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 64, 1431–1435 (2005)

²⁰ Rudwaleit, M. & Sieper, J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol 8, 262–268 (2012).

→ **Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament**

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception dans cette indication pour ce traitement.

→ **Autres demandes**

En raison du risque infectieux engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour sur leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.